

JC20 Rec'd PCT/PTO 05 JUL 2005

DOCKET NO.: 273435US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Yuichiro TANI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/00018

INTERNATIONAL FILING DATE: January 7, 2004

FOR: PROCESS FOR REDUCTIVE DEHALOGENATION

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

**COUNTRY**

Japan

**APPLICATION NO**

2003-001300

**DAY/MONTH/YEAR**

07 January 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/00018. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

**BEST AVAILABLE COPY**

16/541204

Rec'd PCT/PTO 05 JUL 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/000018

J4

07.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 1月 7日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-001300  
[ST. 10/C]: [JP2003-001300]

REC'D 27 FEB 2004

WIPO

PCT

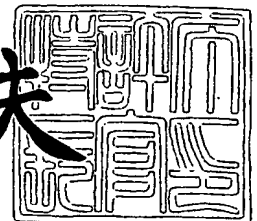
出 願 人  
Applicant(s): 第一製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3008884

【書類名】 特許願

【整理番号】 P00021501

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 谷 雄一郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 中山 敬司

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

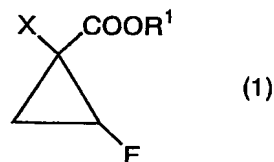
【書類名】 明細書

【発明の名称】 還元的脱ハロゲン化方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (1) :

【化 1】



[式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；COOR<sup>1</sup>はエステルを意味する。] で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法。

【請求項 2】 式 (1) のXが、塩素原子である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】 式 (1) のR<sup>1</sup>が、t-ブチル基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】 相間移動触媒が、テトラブチルアンモニウムブロミドである請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 5】 還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 1 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および農薬として優れた化合物の製造に有用なフルオロシクロプロパン類の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

ニューキノロン系の合成抗菌薬の中で、1, 2-シス-2-フルオロシクロ

ロピル基を1位の置換基として有するキノロン誘導体は、強い抗菌活性と高い安全性を兼ね備えており優れた合成抗菌剤として期待されているが、この1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を構築するために有用な1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸は、1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルをジメチルスルホキシド中、水素化ホウ素ナトリウム存在下で脱クロル化することにより製造されている（特許文献1参照）。しかし、この脱クロル化反応には、工業的製造を想定して攪拌操作に攪拌羽根を使用すると、反応終了までに数日間を要するという問題点があり、反応時間を短縮した簡便な製造方法の確立が望まれていた。また、ジメチルスルホキシドは、反応中に悪臭の原因となるジメチルスルフィドを発生し、環境への悪影響が問題となっていた。

#### 【0003】

##### 【特許文献1】

特開平6-157418号公報

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、1-ハロゲノ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを効率良く脱ハロゲン化して、工業的製造装置にも適用可能な、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を提供することにある。

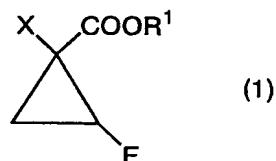
#### 【0005】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者は、1-ハロゲノ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応について鋭意検討した結果、1-ハロゲノ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを、相間移動触媒を存在させた二相系下、還元剤と反応させることにより、工業的スケールにも対応可能な、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記式（1）：

#### 【0006】

## 【化2】



## 【0007】

〔式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；COOR<sup>1</sup>はエステルを意味する。〕で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル(2)の製造方法を提供するものである。相間移動触媒を使用することにより、1-ハロゲノ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを含む有機相と還元剤を含む水相との二相反応を効率よく行うことが可能となる。

## 【0008】

## 【発明の実施の形態】

式(1)中、Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、塩素原子であることが好ましい。

COOR<sup>1</sup>はエステルを意味し、エステルであれば特に限定されない。例えば、アルキルエステル、アリールエステル、アルケニルエステル、アラルキルエステル等である。アルキルエステルとしては、炭素数1～8のアルキルエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、*n*-ブチルエステル、*sec*-ブチルエステル、*tert*-ブチルエステル等を挙げることができる。アリールエステルとしては、炭素数6～10のアリールエステル、例えばフェニルエステルを挙げることができるが、このアリールエステルは、さらにニトロ基、アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、アミノ基等で置換されていてもよい。アラルキルエステルとしては、炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6程度のアルキレン基とから構成されているもので、例えばベンジル基を挙げることができる。このアリール基は、さらにニトロ基、アルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、アミノ基等で置換されていてもよい。これらのうちで、アルキルエステルであることが好ましく、メチルエステル、エチルエステル、プロ

ピルエステル、*n*-ブチルエステル、*sec*-ブチルエステル、または*t*-ブチルエステルであることがより好ましく、メチルエステル、エチルエステル、または*t*-ブチルエステルであることがさらに好ましく、*t*-ブチルエステルであることが特に好ましい。R<sup>1</sup>として*t*-ブチル基を選択した場合には、副生成物（1-クロロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシメチルプロパン）の生成が抑制される。

#### 【0009】

化合物（1）は、例えば、特開平5-301827号公報に記載の方法により、1-クロロシクロプロパン-1，2-ジカルボン酸-1-*t*-ブチルエステルから簡便に合成できる。

#### 【0010】

本発明の製造方法で使用する還元剤としては、 $\text{MBH}_m\text{R}_n^2$ （3）で表わされる化合物を用いることができる。ここで、Mは、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子を表わす。R<sup>2</sup>は、水素原子、シアノ基、アルコキシ基またはアシルオキシ基を表わすが、アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基またはアラルキルカルボニルオキシ基を挙げることができる。さらに具体的には、アセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基等である。また、N-イソブチルオキシカルボニルプロピルオキシ基、N-ベンジルオキシカルボニルプロピルオキシ基等であってもよい。mは、1～4の整数を表わし、nは、0～3の整数を表わし、かつ、mとnとの和は4である。

化合物（3）としては、通常は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルコキシホウ素ナトリウム等から選択して使用することができる。水素化アルコキシホウ素ナトリウムのアルコキシ基としては炭素数1～6のものが好ましい。これらのうちでは、水素化ホウ素ナトリウムを用いることが特に好ましい。

#### 【0011】

還元剤は、式（1）で表わされる化合物に対して、1.0～10.0当量の範

囲で使用する事が好ましく、1.5～3.5当量の範囲で使用する事がより好ましい。

#### 【0012】

本発明の製造方法で使用する相間移動触媒としては、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムスルフェート、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド等の4級アンモニウム塩、テトラブチルホスホニウムクロリド等の4級ホスホニウム塩、クラウンエーテル等を挙げることができる。これらのうちで、テトラブチルアンモニウムブロミドを用いることが好ましい。

#### 【0013】

相間移動触媒は、式(1)で表わされる化合物に対して、1.0～20mol%の範囲で使用する事が好ましく、5.0～10mol%の範囲で使用する事がより好ましい。

#### 【0014】

反応溶媒としては、水と次に示す溶媒とを混合して使用することが好ましい。溶媒としては、ジアルキルエーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルｔ-ブチルエーテル、エチルｔ-ブチルエーテル、メチルｎ-ブチルエーテル、エチルｎ-ブチルエーテル等）等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン等の芳香族溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アルコール等の極性溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族溶媒等を使用することができるが、非極性溶媒であることが好しく、ジイソプロピルエーテル、メチルｔ-ブチルエーテル、トルエン、ヘキサンまたはシクロヘキサンであることがより好ましく、メチルｔ-ブチルエーテルであることが特に好ましい。また、2種以上の溶媒を混合して使用してもよい。反応速度、溶解性、化合物(2)のジアステレオマーの生成比からメチルｔ-ブチルエーテルが好適である。水と溶媒との混合比は、1:8～1:1の範囲であることが好ましく、1:4～1:2の範囲であることがより好ましい。溶媒量は、全量で式(1)で表される化合物に対して、1～5(v/w)の範囲で



あることが好ましく、2～3 (v/w) の範囲であることがより好ましい。

#### 【0015】

本発明の製造方法では、相間移動触媒の存在下、還元剤を16～24時間反応させることにより化合物(2)を製造することができる。使用する溶媒の種類によっては数時間で反応を完結することもできる。

反応は、5～60℃の温度範囲にて行うことができるが、25～60℃の温度範囲にて行うことが好ましく、40～55℃の温度範囲で行うことが特に好ましい。また、反応に際して発熱量が多い場合には冷却下に実施することが望ましい。

#### 【0016】

反応終了後、化合物(2)は、一般法に従って反応混合物より採取される。例えば、分液操作により無機物を水層として分離して除き、有機層の溶媒を留去することにより得られる。得られた目的物は、必要ならば蒸留またはクロマトグラフィーによりさらに精製することができる。かかる手順により化合物(2)を得ることができる。

#### 【0017】

化合物(2)の2位のフッ素原子と1位のカルボン酸部分の配置は、シクロプロパン環の面と同じ側に存在するもの(シス体)と異なる側に存在するもの(トランス体)の2種がある。本発明の製造方法では、シス体とトランス体との比が92:8～97:3の範囲で生成する。従って、本発明の製造方法は、ニューキノロン系合成抗菌剤の合成中間体となる1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製法として特に優れている。

#### 【0018】

1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸は、本発明の製造方法によって得られた、ジアステレオマーの混合物である2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを一般的な方法により光学分割することによって製造することができる。

光学分割は、優先晶出法、ジアステレオマー法、酵素法、クロマトグラフィー法等によって実施することができる。具体的には、例えば、2-フルオロシクロ

プロパン-1-カルボン酸エステルを加水分解した後、その加水分解生成物（ラセミ体）に光学分割剤を反応させて、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の光学活性体と光学分割剤とのジアステレオマー塩の混合物を得、次いで所望のジアステレオマー塩を析出などさせて分離した後、分離したジアステレオマー塩をアルカリ処理することにより行われる。次いで、得られた光学活性体を単離する。

#### 【0019】

光学分割剤としては、（+）および（-）-N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミン、（+）および（-）- $\alpha$ -メチルベンジルアミン、（+）および（-）- $\alpha$ -エチルベンジルアミン、（+）および（-）-（p-トリル）エチルアミン、（+）および（-）-フェニル-2-（p-トリル）エチルアミン、（+）および（-）-エリトロ-2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノール、（+）および（-）-1-（1-ナフチル）エチルアミン、（+）および（-）-シス-2-（ベンジルアミノ）シクロヘキサンメタノール、（+）および（-）- $\alpha$ -メチル-p-ニトロベンジルアミン等を使用することができ、目的とする2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の光学活性体に応じて適宜選択されて用いられる。

#### 【0020】

光学分割剤は、ジアルキルエーテル中で反応させることが好ましく、ジアルキルエーテルとしては、メチルt-ブチルエーテル、エチルt-ブチルエーテル、メチルn-ブチルエーテル、エチルn-ブチルエーテルなどが挙げられ、中でもメチルt-ブチルエーテルが好ましく用いられる。

#### 【0021】

ジアステレオマー塩のアルカリ処理に際して、通常は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩などの塩基が用いられる。

#### 【0022】

以下実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定さ

れるものではない。

### 【0023】

#### 【実施例】

##### 実施例1

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (A) の製造-1  
1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス=62/38、0.97 g、5.0 mmol) とテトラブチルアンモニウムブロミド (161 mg、10 mol%) とをメチル t-ブチルエーテル (1.94 mL) に溶解して40℃に加温した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム水溶液 (濃度1 g/2.6 mL、1.45 mL) を攪拌羽根で攪拌しながらゆっくり添加した。添加後、40℃にて20時間攪拌羽根で攪拌した後、反応混合物に水を加えた。ジイソプロピルエーテルを加えて有機層を抽出し (30 mL×3)、標題化合物 (A) 424 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率53%) を含むジイソプロピルエーテル溶液を得た。HPLC分析条件; カラム: MERCK Chromolith Performance RP-18 100-4.6mm、移動相: pH 4.2リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速: 1.0 mL/min、検出波長: 220 nm。また、ガスクロマトグラフィーにて分析したところ [分析条件; 検出器: FID、column Glscience NEUTRA BOND-5、30 m×0.25 mm、試料気化室温度: 250℃、検出部温度: 250℃、キャリアーガス: 窒素 (80 kPa)、水素 (60 kPa)、空気 (50 kPa)]、シス/トランス=95/5であった。

### 【0024】

##### 実施例2

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (A) の製造-2  
反応溶媒としてメチル t-ブチルエーテルの代わりにヘキサンを用いる以外は実施例1と同様の操作を行い、40℃にて6時間攪拌した。その後、実施例1と同様の処理を行い、化合物 (A) のジイソプロピルエーテル溶液をHPLCにて分析したところ、収率59%であり、GCにて分析したところ、シス/トランス=96/4であった。

## 【0025】

## 実施例 3

1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (B) の製造  
実施例 1 で製造した化合物 (A) (2.9 g) のエタノール溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、50℃にて 12 時間反応させ、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸のラセミ体を得た。このラセミ体をメチル t-ブチルエーテル (30 mL) に溶解し、30℃にて攪拌しながら、(R) - (+) - N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (1.0 当量) を滴下し攪拌した。析出した 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸と (R) - (+) - N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミンとのジアステレオマー塩をイソプロピルエーテルを用いて再結晶した (収量: 32%、光学純度: 99% e. e.)。次いで、このジアステレオマー塩に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 mL) を加え、クロロホルムで洗浄し (10 mL  $\times$  2)、水層を 6 規定塩酸 (5 mL) で中和した。中和後、酢酸エチルで抽出し (10 mL  $\times$  3)、溶媒を留去して標題化合物 (B) を得た (収量: 96%、光学純度: 99% e. e.)。

## 【0026】

## 【発明の効果】

本発明の製造方法を用いることによって、2-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間を従来法に比較して大幅に短縮することができ、特に、工業的製造を想定した装置を使用した場合にも短時間で反応を終了させることが可能となった。また、本発明の製造方法は、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを使用しないため、ジメチルスルフィドの発生という問題点も解決された。従って、本発明の製造方法は、ニューキノロン系抗菌剤の合成原料の製造方法として工業的利用が可能である。

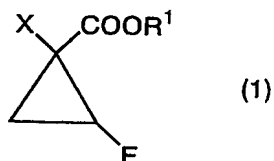
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを効率良く脱ハロゲン化して、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを製造する方法を提供すること。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



[式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；COOR<sup>1</sup>はエステルを意味する。]で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-001300
受付番号	50300011965
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 1月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月 7日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 0 1 3 0 0

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 3 1 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

新規登録

住 所  
氏 名

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号  
第一製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**